
ITRACONAZOLE EN EL TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS ESTUDIO MULTICENTRICO 1993

A. Correa, R. Yezagaray, E. Zúñiga, A. Zuluaga*

PALABRAS CLAVES: *Tiña, Itraconazole*

RESUMEN

Estudio abierto, al azar, Multicéntrico y controlado, con 90 pacientes divididos en dos grupos para observar la efectividad y la tolerancia del Itraconazole en el tratamiento de las tiñas.

Cuarenta y nueve (49) pacientes recibieron Itraconazole 100 mg/día por 15 días y 41 pacientes 200 mg/día por 7 días. El primer grupo mostró negatividad del KOH en 76% de las muestras en una semana y 93% a las 2 y 4 semanas. El segundo grupo se negativizó el 65% en una semana, 75% en la segunda y 73% en la cuarta semana.

Se observó un mayor número de recaídas en el esquema corto (8 contra 3), siendo además más rápida la presentación de la recaída en el esquema largo 1 semana.

SUMMARY

This is a, randomized, multicentric, controlled open study done with 90 patients divided in two groups to observe effectiveness and tolerance to Itraconazole in the treatment of tinea.

Forty-nine patients received Itraconazole 100 mg/day for two weeks and 41 patients received Itraconazole 200 mg/day for one week. Seventy-six percent of the first group was KOH negative one week after treatment, and 96% was negative at weeks 2 and 4. Of the second group, 65% were negative after one week and 73% at the fourth week.

The short scheme showed more relapses (8 versus 3), and the relapse was evident faster.

CLUE WORDS: Tinea, Itraconazole

INTRODUCCION

Las dermatofitosis o tiñas corresponden a un gran grupo de enfermedades de origen micótico, que en términos generales está delimitada a piel y faneras y cuya etiología está dada por un grupo de mohos queratinofíticos y queratinolitos en ocasiones, llamados dermatofitos (1).

Las tiñas se clasifican clínicamente, según el área corporal en que se encuentren localizadas (Corporis, Pedis, Capitis, etc).

El Itraconazole sintetizado en 1980 (2), es un triazólico lipofílico con un gran espectro de acción antimicótica

* Dr. Alvaro Correa
Dermatólogo - Barranquilla
Dra. Rosario Yezagaray
Dermatóloga -Pereira
Dra. Elizabeth Zúñiga
Dermatóloga -Pereira
Dra. Angela Zuluaga
Dermatóloga - Medellín

Asesor:

Dr. Orlando Sarmiento
Internista - Departamento Médico-
Janssen Farmacéutica S.A.
Santafé de Bogotá
Medellín - Colombia

cuya actividad ha demostrado su efectividad frente a dermatofitos, hongos del tipo dimorfo y levaduras (3-4). Su acción la ejerce actuando a nivel del citocromo P-450 por inhibición de la 14 alfa - demetilación del lanosterol en los hongos (5).

Los estudios clínicos precedentes han demostrado que el Itraconazole utilizado a dosis de 100 a 200 mg diarios por cortos períodos de tiempo, es efectivo para el tratamiento de enfermedades cutáneas causadas por dermatofitos (6), lo cual avala la farmacocinética del producto en el sentido de que Itraconazole tiene una alta afinidad por los tejidos, así como su persistencia en el estrato córneo por períodos de 2 a 4 semanas luego de haber terminado el tratamiento (7).

METODOLOGIA

El presente trabajo corresponde a un estudio abierto, al azar, randomizado, multicéntrico y controlado, que mediante 90 pacientes divididos en dos grupos comparables con diferentes esquemas terapéuticos, busca observar la efectividad y tolerancia de Itraconazole en el tratamiento de las tiñas.

Fueron estudiados pacientes ambulatorios con diagnóstico clínico y micológico de tiña. Cada uno de ellos fue asignado al azar a un esquema de tratamiento que bien podría ser:

Itraconazole 100 mg/día por 15 días, o
Itraconazole 200 mg/día por 7 días.

Itraconazole se presenta en microesferas polimerizadas, contenidas en cápsulas, por 100 mg para administración por vía oral.

Para ingresar al estudio el paciente era sometido a una primera consulta y exámenes básicos de laboratorio que confirmaran la impresión clínica luego de lo cual se iniciaba el esquema terapéutico y se realizaba un control clínico y micológico (KOH y Cultivo) cada semana hasta la cuarta. De igual forma, eran rutinariamente monitorizados parámetros sanguíneos tales como cuadro hemático y química sanguínea.

Fueron excluidas del estudio todas aquellas pacientes del sexo femenino con riesgo potencial de embarazo o en él. De igual forma se descartaron pacientes que no reportaron micológico (cultivo) positivo al ingreso, sensibilidad a algunos de los azoles o que estuviesen recibiendo algún tipo de tratamiento antibiótico o antimicótico.

Aquellos pacientes que al final del estudio presentaron un cultivo positivo, se consideraron como fracaso al tratamiento y una vez terminado el mismo, podían ser tratados por el investigador principal con la droga y esquema terapéutico que él considerase pertinente.

Fueron valorados igualmente síntomas y signos tales como quemazón, dolor, prurito, eritema, descamación, maceración, fisuración, vesículas y pústulas dentro de los parámetros: ausente, ligero, moderado, severo y muy severo.

La valoración final del esquema de tratamiento fue considerada con parámetros de pobre, regular, bueno, muy bueno; escala que en forma igual fue utilizada para la tolerancia al producto.

Todo paciente que aceptó participar en el estudio manifestó por escrito su consentimiento, antes de iniciar el mismo.

RESULTADOS

Una vez realizada la revisión de todos y cada uno de los reportes clínicos entregados se encontraron 90 pacientes totalmente evaluables y se obtuvieron los datos que a continuación se relatan:

Población:

Se han tomado dos grupos al azar que cumplen en todo momento con requisitos de homogeneidad, comparabilidad y valuabilidad.

Formaron parte del grupo asignado al azar para 15 días de tratamiento un total de 39 hombres y 10 mujeres con edades extremas entre 12 y 65 años y un promedio de 27. El peso promedio de los pacientes estudiados fue de 66 kilogramos y su estatura 168 centímetros.

Dentro del grupo asignado a siete días de tratamiento se evaluaron 41 pacientes con edades extremas entre 13 y 51 años y un promedio de 26.8 años. Su peso promedio fue de 64 kilogramos y su estatura de 170 centímetros. Treinta pacientes correspondieron al sexo masculino y 11 al sexo femenino.

Se realizó un total de 61 diagnósticos en 49 pacientes que recibieron 15 días de tratamiento y 45 diagnósticos en 41 pacientes que recibieron 7 días de tratamiento.

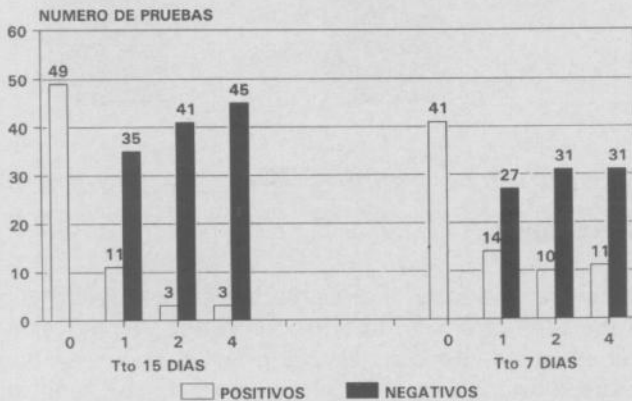
La distribución de ellos es: 74 con Tiña cruris, 31 con tiña corporis y 1 con tiña capitis.

En cuanto a tratamientos previos, el 64% de los pacientes (58) lo habían recibido mediante medicación sola o combinada, obteniéndose mejorías muy pobres o nulas y dentro de ese tipo de medicamentos encontramos: Clótrimazol solo o combinado, Nistatina, Clobetazona, Violeta de Genciana, Miconazol simple o combinado con esteroide, Ketoconazol, Yodo, Isoconazol simple o combinado, Betametasona y Tioconazol.

Las gráficas 1 y 2 nos permiten ver la evolución semanal de los directos de KOH y Cultivos a lo largo del estudio y las cepas aisladas que fueron *Tricophytom rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trycophytom mentagraphytes*, *Mycrosporium gypseum*, *Candida* y *Mycrosporium Canis*.

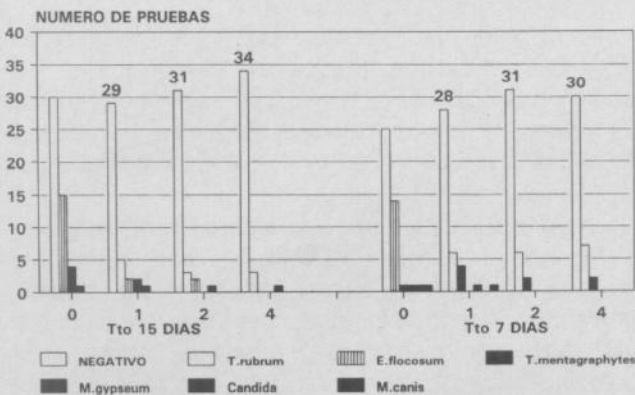
GRAFICA No. 1

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
EVOLUCION SEMANAL DEL KOH**



GRAFICA No. 2

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
EVOLUCION SEMANAL DE CULTIVOS
POR HONGOS**



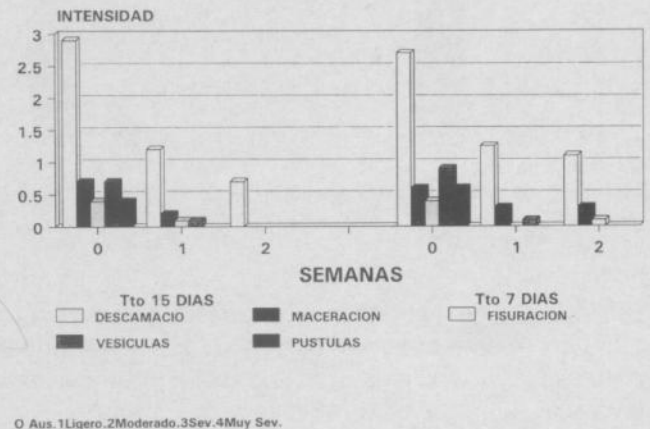
Es manifiesta la rápida respuesta al tratamiento instaurado obteniéndose negativización del KOH en 76% de

las muestras obtenidas luego de tan sólo una semana de tratamiento y 93% a las dos semanas y 4 semanas, para los pacientes que recibieron el esquema de 15 días.

Para los pacientes que recibieron 7 días, el KOH desciende en forma rápida también pero sólo se negativiza en la primera semana en un 65%, en la segunda semana un 75% y en la Cuarta en un 73%. (Gráfica 4).

GRAFICA No. 4

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
EVOLUCION SEMANAL DE SINTOMAS Y SIGNOS
SEGUN SEVERIDAD**

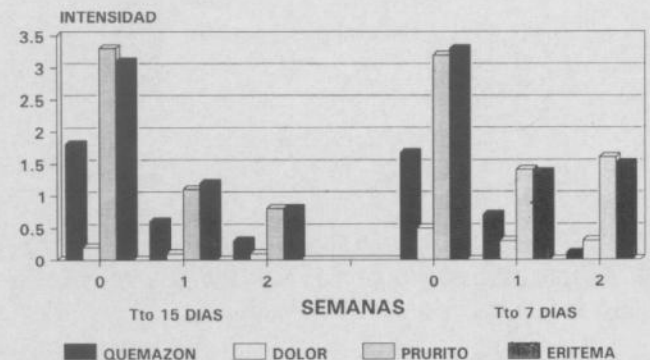


0 Aus. 1Ligero. 2Moderado. 3Sev. 4Muy Sev.

Esto se relaciona en forma directa con la negativización de los cultivos obtenidos para el mismo tiempo, así como con la respuesta sintomática obtenida en los pacientes. (Gráficas 2, 3, 4).

GRAFICA No. 3

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
EVOLUCION SEMANAL DE SINTOMAS Y SIGNOS
SEGUN SEVERIDAD**

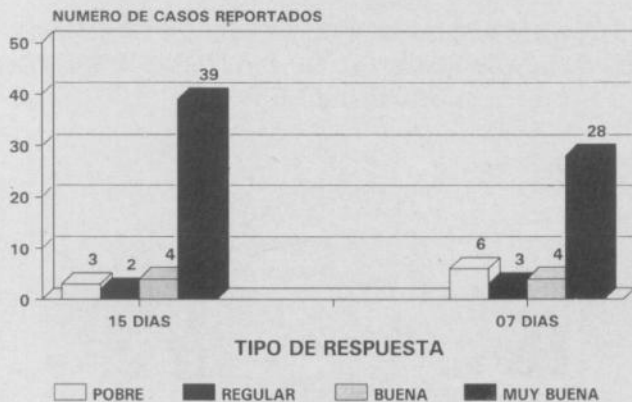


0 Aus. 1Ligero. 2Moderado. 3Sev. 4Muy Sev.

Es llamativo observar como el promedio en días utilizado para la recuperación de tipo parcial y total de los pacientes, de todas formas se realiza más rápidamente en el esquema posológico de 100 mg/día por 15 días frente al de 200 mg/día por 7 días. (Gráfica 5).

GRAFICA No. 5

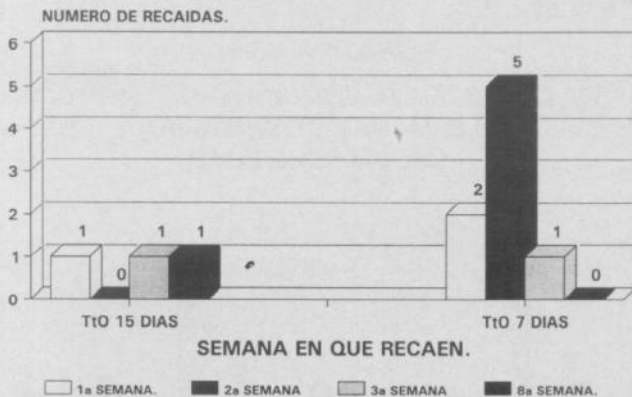
**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO**



Los informes de efectividad reportados al final del estudio por el investigador para los dos esquemas posológicos, se encuentran en la gráfica 6 y se muestran favorables al esquema de 15 días.

GRAFICA No. 6

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
RECAIDAS EN EL TIEMPO**



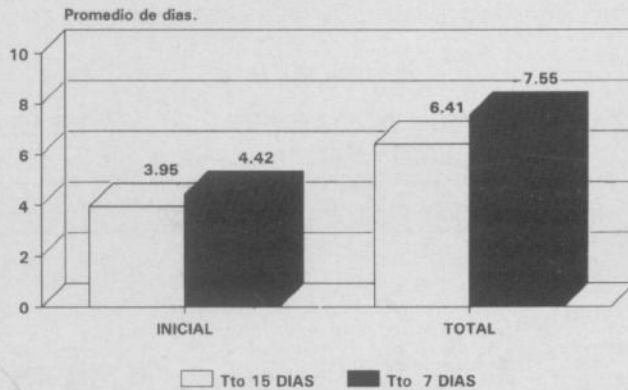
La tolerancia al producto reportada por los pacientes fue Excelente para 88 y buena en sólo 2 pacientes, para la totalidad de los pacientes estudiados.

Finalmente y en cuanto a las recaídas presentadas con cada uno de los esquemas terapéuticos empleados, tenemos que el grupo asignado a siete días fue el que

más recayó reportando una frecuencia de 8 recaídas contra solo 3 del grupo asignado a 15 días. De igual forma se hace diferencia entre la presentación de las mismas, ya que para el esquema de 15 días su recaída es rápida a la primera semana, mientras que con posología inicialmente mayor pero más corta en duración, su recaída es más tardía, 2 a 5 semanas. (Gráfica 7).

GRAFICA No. 7

**ITRACONAZOL - TRATAMIENTO DE LAS TIÑAS
MEJORIA COMPARATIVA**



DISCUSION:

Una vez analizado el presente trabajo lo primero que llama la atención es el tipo de hongo que está produciendo la mayoría de lesiones. Si tenemos en cuenta que dichas lesiones se encuentran en su mayor parte en región inguinal y zona interglútea, podemos afirmar que el *Tricophyton rubrum* ha desplazado en nuestro medio al *Epidermophyton floccosum*, que para este estudio se encuentra relegado a un segundo lugar. Publicaciones en este sentido fueron previamente hechas en Colombia (8).

Pese al grado de severidad de las lesiones en los pacientes estudiados, la evolución paraclínica fue evidentemente superior para el grupo asignado a 15 días de tratamiento en velocidad de respuesta y porcentaje de negativización tanto del KOH como de los cultivos.

De igual forma se presentó el comportamiento clínico; se observa entonces que dentro de la evolución de síntomas los más importantes en intensidad fueron prurito y quemazón, siendo estos síntomas los que disminuyen más rápidamente y con mayor intensidad para el grupo de quince días de tratamiento. A su vez, los signos que se presentaron no con mayor frecuencia sino con mayor intensidad, fueron eritema y descamación que presentan en la evolución el mismo comportamiento descrito para los síntomas.

Si observamos el número real promedio de días empleado para la recuperación del paciente, es también franca la ventaja que lleva el esquema de 15 días de tratamiento a dosis de 100 mg/día con curaciones promedio de cuatro días frente a siete días que requirió el grupo control.

Por último mencionaremos la diferencia importante que presentó el número de recaídas siendo notoriamente mayor para el esquema de 7 días de tratamiento.

En síntesis, el presente estudio permite confirmar experiencias previas en el sentido de demostrar que Itraconazole es un medicamento seguro, eficaz y muy bien tolerado en el tratamiento de las dermatofitosis, bajo

esquemas muy breves de tratamiento, esto, atribuible a la cinética del producto, que permite el almacenamiento de la droga lipofílica en la piel y específicamente en epidermis, luego de interrumpir la administración del tratamiento, al menos durante dos semanas más.

De igual forma podemos afirmar que pese a que los dos esquemas posológicos empleados brindan una efectividad alta en cuanto a la respuesta esperada, la dosis de 100 mg diarios de Itraconazole durante quince días para el tratamiento de las tiñas, podría, acorde con estos resultados que presentamos, ser más seguro y evitaría la mayor posibilidad de presentar recaídas, cuando se le compara con tratamientos de siete días a dosis de 200 mg diarios.

BIBLIOGRAFIA

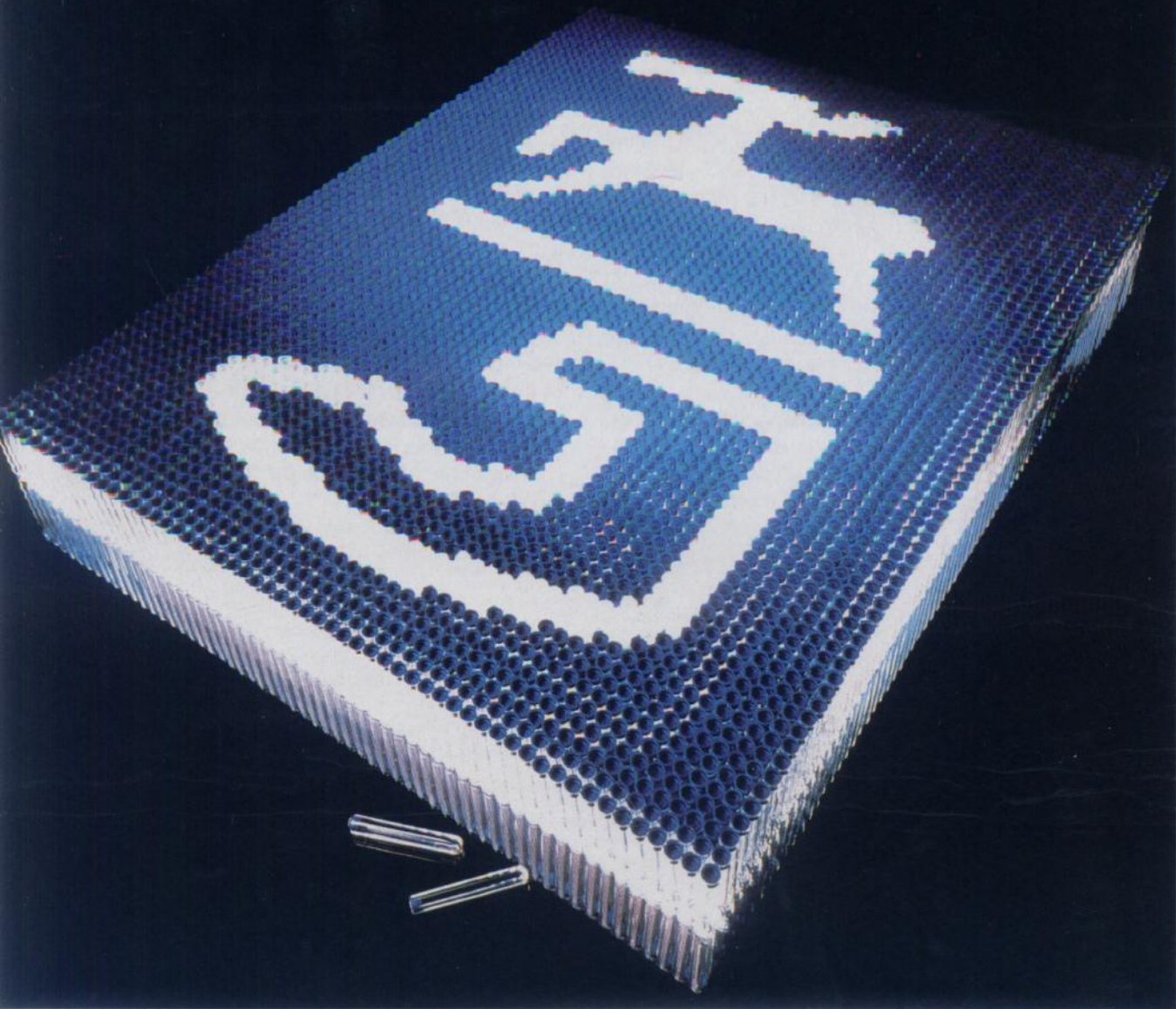
1. Restrepo M. Angela. Fundamentos de Medicina - Enfermedades infecciosas- Dermatomicosis, 4a. Edición CIB 1991; 109-110.
2. Heeres J., Backx LJJ, Van Cutsen J. Antimycotic Azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazol-3-ones, J Med Chem 1984; 27: 894-900.
3. Cauwenbergh G. Clinical Research with new orally active antimycotics: a first review. In: Male O. et al. eds. Antifungal International congress. of chemotherapy, vienna, August 28 - September 02 1983: 61: 45-47.
4. Van Cutsen J., Van Gerven F., Janssen Paj. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of the superficial and deep mycosis: Animal models. Rev Infect Dis. 1987; 9 (Suppl 1): s15-s32.
5. Vandemm Busshe H., Bellens D., Cools W., et al, Cytochrome P-450: Target for itraconazole. Drug Dev Res. 1986; 8: 287-298.
6. Degreef H., Marien K., De Veylderh, et al. Itraconazole in the treatment of dermatophytoses: a comparison of two daily dosages. Rev Infect Dis 1987; 9 (Suppl 1): s104 - s108.
7. Cauwenbergh G., Degreef H., Heykants J., et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. J. Am Acad Dermatol. 1988; 18: 263-268.
8. Zuluaga Angela.

Instituto de Ciencias de la Salud - CES -

Especializaciones en:

Gerencia de la Salud Pública
Gerencia de la Salud Ocupacional
Gerencia de la Seguridad Social
Gerencia Hospitalaria
Epidemiología

Información: Instituto de Ciencias de la Salud - CES -
División de Postgrados en Salud Pública
Teléfono: 268 37 11
Medellín - Colombia



DETRAS DE ESTE SIMBOLO ESTA UNA DE LAS MAS PROSPERAS COMPAÑIAS DE INVESTIGACION DEL MUNDO

Para crear medicamentos originales útiles se requiere un pensamiento innovador, paciencia inagotable y total dedicación.

Además en JANSSEN, tenemos la reputación de lograrlo con sorprendente frecuencia.

La compañía fue fundada en 1953 por el Dr. Paul Janssen, un hombre de visión sobresaliente. Desde entonces nuestros equipos de investigación han sintetizado 70.000 entidades químicas originales.

Estas han conducido a la introducción de más de 70 medicamentos que están disponibles en 150 países.

En promedio esto significa un medicamento nuevo cada seis meses. Un notable triunfo en este complejo y crítico campo.

Cubriendo varias áreas de la medicina humana - incluyendo alergia, anestesia y analgesia, así como gastroenterología, inmunología, micología, parasitología y psiquiatría - el Programa de Investigación JANSSEN contribuye al progreso de la ciencia médica convirtiendo la investigación en una realidad funcional para la salud del ser humano.



JANSSEN
FARMACEUTICA

BELGICA

CONVERTIMOS LA INVESTIGACION EN REALIDAD

JANSSEN
FARMACEUTICA S.A.

COLOMBIA